

Cartas al Director

Probable síndrome serotoninérgico por interacción entre amitriptilina, paroxetina y linezolid

Sr. Director:

La serotonina tiene un papel importante en múltiples procesos, tanto psiquiátricos como de otra índole. Está implicada en procesos fisiopatológicos tales como apetito, emesis, dolor, migraña, sueño, ansiedad, agresividad, depresión o desórdenes obsesivo-compulsivos¹. La hiperestimulación serotoninérgica (síndrome serotoninérgico) presenta síntomas relacionados con alteraciones mentales, del sistema motor y/o autónomo y que pueden ir desde la agitación al coma, pasando por crisis mioclónicas, taquicardia, hipotensión postural y fiebre. En la literatura se ha descrito la hiperestimulación serotoninérgica por interacción farmacológica. Sin embargo, la manifestación de este síndrome por interacción de más de dos fármacos, ha sido poco reportada. A continuación se describe el primer caso de síndrome serotoninérgico por interacción entre amitriptilina, paroxetina y linezolid.

Descripción del caso

Una mujer de 72 años ingresó de manera programada por una colecistopancreatitis litiasica en el servicio de cirugía general. Su historial médico incluía un síndrome de ansiedad-depresión con trastorno obsesivo en tratamiento con alprazolam, paroxetina, trazodona y venlafaxina, hipertensión en tratamiento con bisoprolol y captopril, cifoescoliosis postfractura T12 y alergia a penicilina y a glucopéptidos. Cuando ingresó se le retiró la medicación psiquiátrica y fue sometida a colelitiasis laparoscópica. En el postoperatorio desarrolló sangrado peritoneal con compromiso volémico, shock séptico por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina secundario a una tromboflebitis de la vena innominada derecha e infección urinaria por *Escherichia coli*. Ante esta situación, fue trasladada a la UCI. Inició terapia con linezolid (600 mg/12 h) y aztreonam. Concomitantemente fue tratada con alendronato, calcio, bisoprolol, captopril, enoxaparina, alprazolam retard 0,5 mg/24 horas, paroxetina 20 mg/24 horas, venlafaxina 75 mg/24 horas y trazodona 100 mg/24 horas. Tras cuatro días en la UCI sufrió una descompensación de su patología psiquiátrica y fue evaluada por psiquiatría, que prescribió amitriptilina 10 mg/24 horas, manteniendo paroxetina 20 mg/24 horas, alprazolam retard 0,5 mg/24 horas, retirándose el resto de medicación psiquiátrica. Transcurridos ocho días de tratamiento psiquiátrico y linezolid, fue trasladada a cirugía general. Se reevaluó su estado mental, observándose la estabilización de su trastorno, por lo que se decidió mantener el mismo tratamiento. Transcurridos 13 días en planta (21º día de tratamiento con amitriptilina, paroxetina y

linezolid), la paciente presentó un episodio de somnolencia, desorientación, confusión, disartria, debilidad en extremidades, taquicardia (frecuencia cardiaca = 135 pulsaciones/minuto), hipertensión (presión arterial sistólica/diastólica = 170/70 mmHg), hiponatremia (133 mg/dL) y fiebre (37,8 °C). Horas después manifestó un estado de agitación con hipertonicidad e incrementos variables de la función cardio-respiratoria. Los hemocultivos realizados resultaron negativos y no se pudo detectar ningún foco infeccioso, descartándose la patología infecciosa aguda. La paciente no evidenció insuficiencia cardiaca, hepática, ni renal. No se determinaron niveles plasmáticos de los fármacos implicados. Este cuadro se evaluó por psiquiatría como un síndrome serotoninérgico por interacción entre amitriptilina, paroxetina y linezolid, descartándose una agudización de su patología psiquiátrica. La reacción adversa fue comunicada a la unidad de farmacología clínica del Instituto Catalán de Farmacología, a través del sistema de la tarjeta amarilla.

Inmediatamente se suspendió el tratamiento con amitriptilina y paroxetina. El linezolid fue suspendido cuatro días más tarde para permitir un "periodo ventana". Transcurridos siete días, al observarse nuevos aislamientos secuenciales de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en hemocultivos, se reinició la terapia con linezolid. Simultáneamente, fue reiniciada la terapia con paroxetina. Ambos fármacos fueron administrados simultáneamente durante 13 días sin evidenciarse reaparición del síndrome serotoninérgico. La paciente presentó buena evolución tras 48 días de estancia hospitalaria y fue dada de alta a un centro de rehabilitación para tratamiento de la cifoescoliosis.

Discusión

El diagnóstico de hiperestimulación serotoninérgica es difícil, ya que suele presentarse síntomas inespecíficos como inestabilización del estado mental (agitación, confusión, hipomanía, coma), inestabilidad motora (mioclonías, hiperreflexia, incoordinación, rigidez) o alteraciones del sistema autónomo (diaforesis, taquicardia, hipotensión postural, escalofríos, temblor, fiebre). Nuestra paciente presentó cuatro de los síntomas mencionados y tras aplicar el criterio de Sternbach², específico para el diagnóstico del síndrome serotoninérgico, se pudo diagnosticar como tal. El algoritmo de Naranjo³, que estima la probabilidad de que un efecto adverso esté relacionado con la administración farmacológica, refirió como "probable" el síndrome en relación con la medicación administrada.

En este caso, el síndrome serotoninérgico se consideró asociado a amitriptilina, paroxetina y linezolid. Se descartó la implicación de otros fármacos, ya que no se encontraron referencias que avalasen su relación con tal síndrome. Amitriptilina, paroxetina y linezolid intervienen en vías metabólicas relacionadas con la serotonina. La paroxetina inhibe selectivamente la recaptación presináptica de serotonina, mien-

tras que los antidepresivos tricíclicos inhiben inespecíficamente la recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina. La administración conjunta conlleva un aumento de serotonina en el espacio sináptico. Adicionalmente, se ha descrito una débil inhibición de la monoaminoxidasa-A por el linezolid, lo cual podría relacionarse con una inhibición parcial de la destrucción de serotonina. Paroxetina y amitriptilina se metabolizan hepáticamente a través del citocromo CYP2D6. Así mismo, la paroxetina, potente inhibidor del CYP2D6, impide la metabolización de amitriptilina aumentando sus niveles séricos. Estos mecanismos conllevarían una elevación sináptica de los niveles de serotonina⁴. Recientemente se han descrito síndromes serotoninérgicos por interacción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o antidepresivos tricíclicos con linezolid, todos ellos con aparición tardía de los síntomas⁵⁻⁷. En nuestra paciente los síntomas aparecieron a los 21 días de tratamiento con los tres fármacos. El tiempo transcurrido entre la prescripción de estos fármacos y la manifestación del evento adverso, concuerda con lo descrito en la literatura⁸. El mecanismo de acción de los tres fármacos implicados y el inicio de acción tardío de amitriptilina (2-3 semanas) y paroxetina (1-2 semanas) refuerza la probabilidad que el proceso de hiperestimulación serotoninérgica fuera debido a una interacción farmacológica. El síndrome serotoninérgico se ha asociado a síntomas que pueden producir alteraciones importantes a nivel mental, del sistema motor y/o sistema autónomo. Antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, opiáceos y antibióticos oxazolidinónicos parecen ser los más frecuentemente implicados en la manifestación de este síndrome. Ante sospecha de sintomatología de hiperestimulación serotoninérgica, se recomienda valorar la retirada del tratamiento farmacológico implicado. Sería recomendable que los

pacientes en tratamiento con fármacos que elevan los niveles de serotonina, fueran estrechamente monitorizados.

J. A. Morales-Molina, J. Mateu-de Antonio,
S. Grau Cerrato, M. Marín-Casino

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona

Bibliografía

1. Drugs acting on 5-hydroxytryptamine receptors. *Lancet* 1989; 2: 717-9.
2. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13.
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
4. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Cytochrome P450 enzymes: substrates, inhibitors, and inducers. En: Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF, eds. *Lexi-Comp's Drug Interactions Handbook*, 2nd edition. Ohio: Lexi-Comp's, 2004. p. 15-27.
5. Hachem RY, Hicks K, Huen A, Raad I. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 8-11.
6. Aga VM, Barklage NE, Jefferson JW. Linezolid, a monoamine oxidase inhibiting antibiotic, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 609-11.
7. Jones SL, Athan E, O'Brien D. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 289-90.
8. Perry NK. Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline. *Postgrad Med J* 2000; 76: 254-6.